

Title	Sesquiterpene lactone parthenolide ameliorates bladder inflammation and bladder overactivity in cyclophosphamide-induced rat cystitis model by inhibiting NF- $\kappa$ B phosphorylation
Author(s)	木内, 寛
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49873">https://hdl.handle.net/11094/49873</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	木内寛
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 22783 号
学位授与年月日	平成21年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学位論文名	Sesquiterpene lactone parthenolide ameliorates bladder inflammation and bladder overactivity in cyclophosphamide-induced rat cystitis model by inhibiting NF- $\kappa$ B phosphorylation (シクロフォスファミド誘発ラット膀胱炎モデルにおいてセスキテルペンラクトン パルテノライドはNF- $\kappa$ Bリン酸化を抑制することで膀胱の炎症、過活動を改善する)
論文審査委員	(主査) 教授 奥山 明彦 (副査) 教授 佐古田三郎 教授 祖父江憲治

## 論文内容の要旨

## 〔 目 的 〕

シクロフォスファミド (CYP) は頻尿や出血性膀胱炎などの尿路系副作用をきたすが、既存の薬剤では完全に抑制することは困難である。その発症にはTNF $\alpha$ 、COX-2が関与しているが、免疫担当細胞において、これらの分子の合成は転写因子であるNF- $\kappa$ Bに制御されている。また、パルテノライド (PTN) はナツシロギクから抽出された物質で、NF- $\kappa$ Bの阻害作用をもち、欧州では古くから片頭痛の治療薬として利用され、安全性が確かめられている。そこで、われわれはCYP膀胱炎にNF- $\kappa$ Bが関与しているのではないかと仮説を立て、NF- $\kappa$ B阻害作用を持つPTNによってCYP膀胱炎が抑制されるかどうかをラットCYP膀胱炎モデルで検討し、さらにヒト正常尿路上皮細胞株を用いて、PTNがNF- $\kappa$ B経路のどの部位を抑制するのかを検討した。

## 〔 方法ならびに成績 〕

【方法】(in vivo) 実験モデルとして、メスSDラットを4群に分け (生食+vehicle(veh)群, 生食+PTN, CYP+veh, CYP+PTN), 4日前よりPTNもしくはvehを皮下に投与し, CYP 150mg/kgもしくは生食の腹腔内投与にて膀胱炎を誘発した。腹腔内投与24時間後にウレタン麻酔下にて膀胱内圧測定にて膀胱過活動を評価した。さらにsacrifice後に摘出した膀胱のH-E染色にて組織障害を評価し, リン酸化NF- $\kappa$ BとCOX-2のWestern blottingを行い, NF- $\kappa$ Bの活性化について検討した。

(in vitro) HUC-1 (正常尿路上皮細胞株) を用いてPTNを添加した後に, TNF $\alpha$ で刺激を加え, PTNによるNF- $\kappa$ B活性阻害効果について検討した。評価項目はNF- $\kappa$ Bの核内移行, NF- $\kappa$ Bのリン酸化, I $\kappa$ Bのリン酸化, ユビキチン分解とし, 免疫組織染色, Western blottingにて評価を行った。

【結果】(in vivo) CYP+veh群で見られた出血, 上皮細胞の剥離, 浮腫の増加がPTN投与で軽減され, 膀胱重量も有意に減少した。膀胱内圧測定ではCYP投与で減少した排尿間隔がPTN投与により有意に増加した。Western blottingにて, これらの変化はNF- $\kappa$ Bの活性化 (COX-2, リン酸化NF- $\kappa$ B) と相関していることを認めた。(in vitro) HUC-1をTNF $\alpha$ で刺激すると, 核内にNF- $\kappa$ Bの移行が認められ, その下流サイトカインであるCOX-2の発現が増強した。PTNを添加すると用量依存的にCOX-2の発現が低下し, NF- $\kappa$ BやI $\kappa$ Bのリン酸化が抑制され, I $\kappa$ Bの分解も阻害された。

## 〔 総 括 〕

植物製剤由来のパルテノライドはNF- $\kappa$ Bのリン酸化を阻害することでCYPによる出血性膀胱炎を軽減し, 膀胱刺激症状を抑制した。パルテノライドはCYPによる尿路症状の副作用に有効であることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

シクロフォスファミドは精巣腫瘍や乳がんなどの固形癌から血液系腫瘍まで幅広く用いられている。その合併症のひとつである出血性膀胱炎や尿失禁, 頻尿などの過活動膀胱は患者のQOLを非常に低下させ, 予防すべき副作用である。しかし, 既存の薬剤では完全な予防が困難であるため, 新たな機序ではたらく薬剤が切望されている。本研究では, NF- $\kappa$ B阻害作用を持ち, 安全性が確かめられている植物製剤由来のパルテノライドがシクロフォスファミド誘発ラット膀胱炎モデルにおける出血性膀胱炎と膀胱過活動をともに予防しうることを証明した。さらにヒト正常尿路上皮細胞株を用いて, NF- $\kappa$ B阻害作用の分子メカニズムも解明した。パルテノライドはシクロフォスファミド誘発の出血性膀胱炎や過活動膀胱を新たな機序で予防し, 化学療法患者のQOLを向上させる有望な薬剤である可能性を示した。よって, 本研究の成果は博士(医学)の学位授与に値すると考える。